

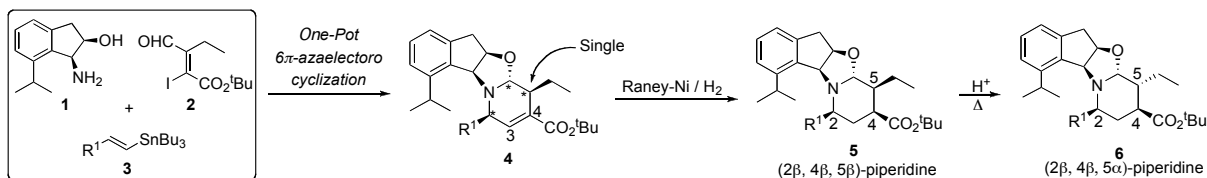
2011 年度 修士論文要旨

One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応を鍵とする(2 β , 4 β , 5 α)-置換ピペリジンアルカロイドの合成

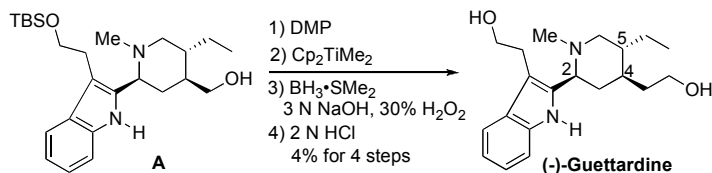
関西学院大学大学院理工学研究科

化学専攻 勝村研究室 小林 昌平

アルカロイドは、多様な生理活性を持つことから主に医薬品やその中間体として扱われる。その中でも多置換ピペリジンは、単位ユニットとして多くのアルカロイドに見い出すことができ、多置換ピペリジンを高立体選択的、高効率で得る事は非常に重要である。我々の研究室では、(-)-*cis*-アミノインダノール **1** を不斉源とした、One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応を実現している(Fig. 1)。この反応により、アミノアセタール形成、Stille カップリング、6 π -アザ電子環状反応をワンポットで行ない、一挙に多置換ピペリジン等価体である四環性化合物 **4** を高立体選択的に合成している。この際、化合物 **4** の C5 位の置換基の立体化学は β 配置であるが、C3-4 位二重結合を還元した後に酸触媒を作用させると、5 位の置換基における立体化学が完全に反転することを見出している。この異性化により、C5 位置換基の立体化学を完全に制御することが可能である。

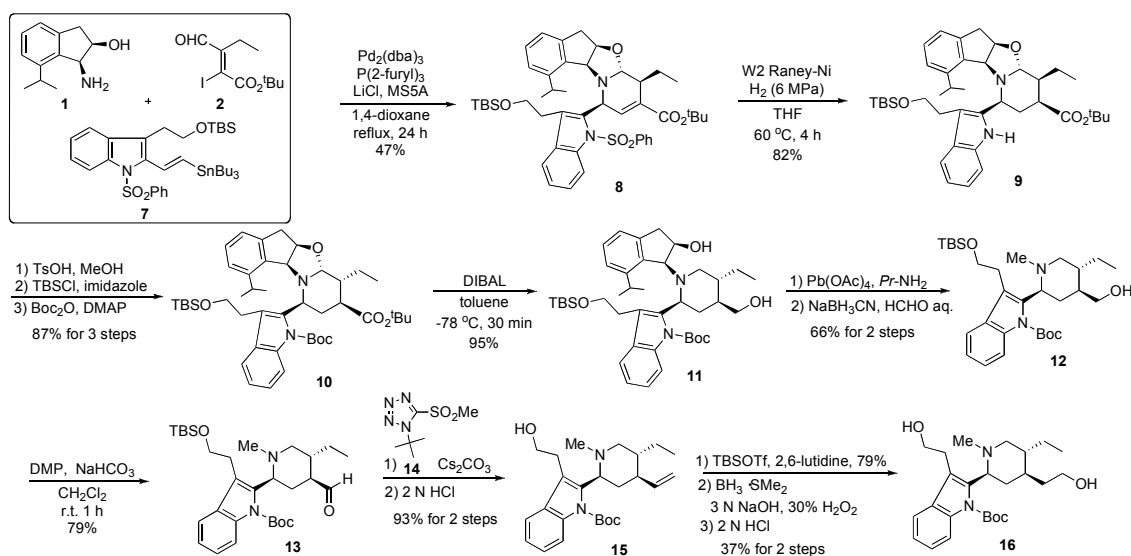
Figure 1 One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応及び酸触媒による C5 位異性化

これらの背景の下、我々の研究室では(2 β , 4 β , 5 α)-置換ピペリジン骨格を有するアルカロイドとして、(-)-Guettardine の全合成が達成された。しかし、中間体 **A** からの酸化、増炭、ヒドロホウ素化、脱保護の段階は低収率に終わっている(Fig. 2)。 Figure. 2 Guettardine の全合成



この収率の改善を行なうことにより、One-Pot 反応の(2 β , 4 β , 5 α)-置換ピペリジン合成法としての有用性を示すことができる。そこで、インドールの窒素原子に保護基を導入し種々

検討することで収率の向上を実現したので報告する(Scheme. 1)。すなわち、One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応により得られた四環性化合物 **8** に対し、Raney-Ni を用い、立体選択的に C3-4 位二重結合の還元を行ない、(2 β , 4 β , 5 β)-ピペリジン **9** を得た。続いて、酸触媒により C5 位エチル基の異性化を行ない、TBS 基で再度水酸基を保護した。そして、インドールの窒素原子を Boc 基で保護し **10** を得た。DIBAL によりアミノアセタール、*t*-Bu エステルの還元を一挙に行ない **11** とし、インダン基の除去、ピペリジン上の窒素を還元的メチル化により *N*-メチル体 **12** とした。その後、DMP 酸化によりアルデヒド **13** を得た。増炭試薬として *t*-Bu 基を有するテトラゾリルスルホン **14** を用いた Julia-Kocienski 反応を行ない、TBS 基を除去し 2 段階収率 93% でエキソオレフィン **15** を得た。その後再度 TBS 基を導入し、ヒドロホウ素化、脱保護により **16** を得た。目下、最終段階であるインドール Boc 基の脱保護を検討している。



Scheme 1 Guettardine 改良全合成ルート

また、原料にスチリルスタナン **17** を用いた One-Pot 反応により、イソキノリンアルカロイド、(-)-Protoemetine の全合成研究を試みたので併せて報告する(Fig. 3)。

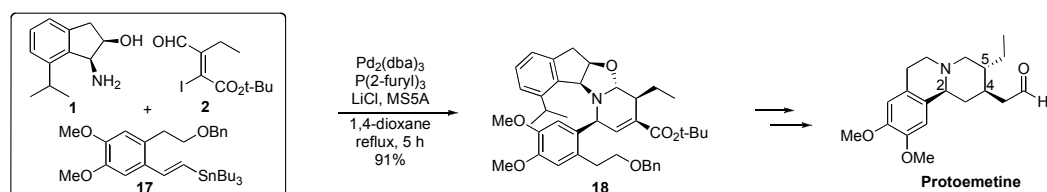


Figure 3 (-)-Protoemetine の全合成研究